

令和元年5月21日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14983

研究課題名(和文) JAG1-Notchシグナルの活性化による早期細胞老化誘導機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of Ras/Raf-induced senescence by activated JAG1-Notch signaling

研究代表者

眞野 恭伸 (Mano, Yasunobu)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：80577362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 癌防御機構として知られる早期細胞老化機構の破綻は発癌に深く関与する。本研究では早期細胞老化機構における新規重要因子JAG1遺伝子に着目する事で、複雑に制御される癌化メカニズムの解明を目的とした。JAG1のknockdown(KD)及び強制発現下でのRNA-Seq、ChIP-Seq解析の結果から、JAG1-Notchシグナルの活性化を介したp21とp15の発現上昇がRas/Raf誘導性早期細胞老化機構にとって重要である事が示唆された。またJAG1活性化細胞と正常細胞を共培養すると正常細胞にも老化が誘導される事も明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

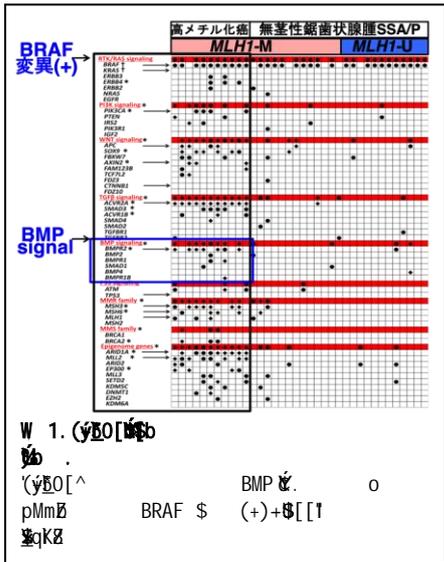
Notchシグナルは、発生、分化、増殖などの様々な細胞の運命決定において重要な役割を果たす事が知られている。癌においては、Notchシグナルは発癌性及び抗腫瘍性の両面性を持つ可能性が示唆されているが、今回の解析によって正常線維芽細胞においては、Notchシグナルの活性化が老化を誘導する事が明らかとなった。またNotchシグナル活性化細胞と正常細胞を共培養する事で、周囲の正常細胞にも老化が誘導される事を見出した。このようなNotchシグナルの機能は、癌細胞(自身の早期細胞老化誘導機構が破綻した細胞)の転移・浸潤機構にも関与している可能性があり、今後の研究の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)： Premature senescence is known as a potent tumor suppressive mechanism that can be triggered by various stresses such as oncogene activation, oxidative stress, and DNA damage. Disruption of premature senescence by genetic and epigenetic aberrations can contribute to tumor progression, but its mechanism is not clear. To identify the molecular mechanism of Ras/Raf-induced senescence, we here performed RNA-Seq and ChIP-Seq analysis focusing JAG1 gene, a ligand in Notch signaling pathway. As a result, JAG1 knockdown caused repression of p21 and p15, leading to bypass of Ras/Raf-induced senescence. In contrast, overexpression of JAG1 could induce senescence via p21 and p15 activation in normal cells. These results suggest that activation of JAG1-Notch signaling plays an important role mediated by up-regulating p21 and p15 in Ras/Raf-induced senescence. We also identify that normal cells were induced senescence in co-culture of JAG1-activated cells and normal cells.

研究分野： 癌エピゲノム

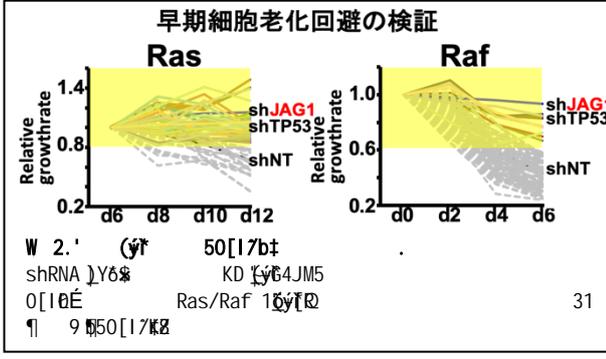
キーワード： 癌 早期細胞老化 Notchシグナル

A>>7D>>77      >> 777      A>>77      88  
 >>26abü  
 □      2\_      1\_@HK      3\_      1\_@p[vZ  
 lby      1 2 3) \$@u@b@C  
 C850[218W8826



\$G°      KRAS      BRAF(RAS/RAF)      bqöÖb+\*  
 bÖ~      16#      8Z      KRAS  
 b4G\$      (+)@u      +c      44#      KRAS 15#  
 [ BRAF@1u }      [TCGA Nature 2014; TCGA Nature  
 2012]rS      ++ \$c      1980      @      75#  
 8Z      KRAS b@u@      @IZ      8  
 [TCGA Cancer Cell 2017]KR      ^ @ } G(y[  
 c\$G@L\$7c      (y\*  
 Y3BF      g±s2s  
 [Sharpless } Nat Rev Cancer 2015](y  
 +c(yWS@PKZ  
 0[zmYK@b50[bbv]\_  
 \$36Su(y\*      b4G  
 D#OMc\$OMVvu  
 80[[6  
 □      CHIP-Seq yÖÖ  
 H3K4me3 Yqii-

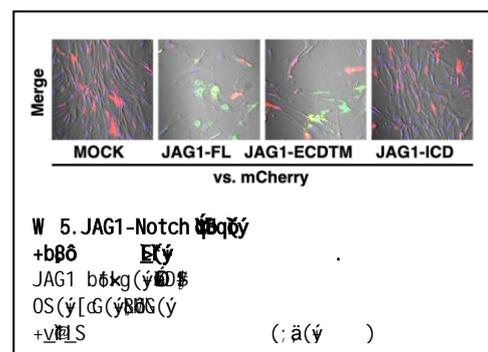
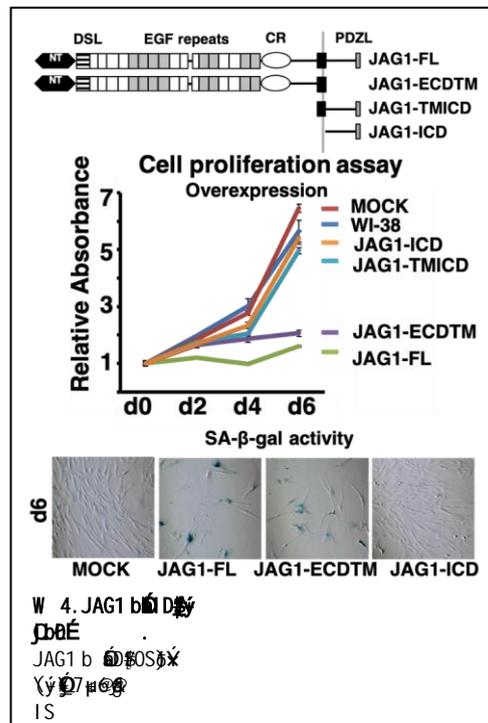
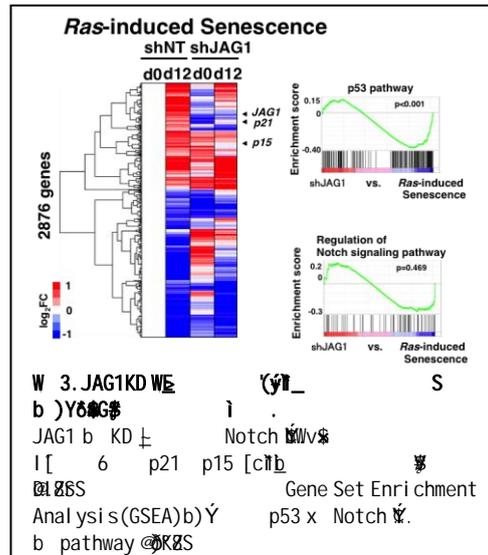
H3K27me3 yb50[17K  
 6 f RS      [Kaneda } PLoS Genet 2011]      [33]      World J Biol Chem 2016]  
 7b      BRAF \$gö\$4GöÖZ      BMP2 @yBZ      50[[  
 I@P[[@KZ      BMP ö\$ö50[[6      f @  
 WZ      [33]      Int J Cancer 2016] (W 1)Gr[33öD50[IH(ö  
 KZ      80,000 8fi      shRNA Öö\$      knockdown(KD)ö.  
 8      Ras/Raf 1öyIR      31 ¶      9 ö50[17KZ      (W  
 2)Ö bp[33c      Ras/Raf 1öyIR      JAG1  
 YöKS  
 JAG1c @b]  
 (y b4 öö 80[ z  
 mYKZ      Notch ÖÜ  
 öGr[\$      T (y  
 +b \$] @b \$Z  
 Notch Y@u)  
 ööö  
 M [+d+\$      B (y \$S[c  
 Notch Y@v]  
 >      Notch Yög  
 + ög8 ö @  
 IZ



□      ■  
 □      □  
 □      □  
 (yöZ      shRNA Öö\$      KD ö.  
 f JAG1 öö[[6      f SöbKS      Notch öööö      Ras/Raf  
 f ö      f ööÖ      (yöE      JAG1-Notch ö  
 Y. b ööy (SMF07ö ö.  
 b 0' %ö  
 KS  
 □      □  
 □      / öööyb      JAG1-Notch ööb0  
 JAG1 KD (y48Zö      RNA Ig      CHIP ö      K (yIS  
 [ RNA-Seq      CHIP-Seq (H3K27ac, H3K4me3, HeK27me3)/ :f      )Yö\$G\$  
 Igö      KS rS      JAG1 b ID ö(y48Z      v]b      0  
 Ö WS  
 Od50[I°      JAG1 b öö(yöö[Wööb0'  
 JAG1 b Deletion Construct öööö(yööE

RNA-Seq JAG1 b[...]  
 JAG1 b[...]  
 The Cancer Genome Atlas (TCGA) b[...]  
 JAG1 Ig Notch  
 JAG1 \ NOTCH1-4  
 JAG1 b ID  
 Notch  
 Notch  
 KS  
 Notch

2>2B  
 Ras/Raf  
 MB  
 N[...]  
 Y[...]  
 JAG1 b  
 Wv[...]  
 S (W 3)rS  
 M[...]  
 WDb  
 : p21 p15  
 JAG1 WI-38  
 Ras/Raf  
 b  
 WS  
 D[...]  
 u\$  
 D[...]  
 D[...]  
 b)Y  
 +50[...]  
 Notch  
 800  
 (y[...]  
 #OSG  
 \_fl[A  
 b[...]  
 JAG1 q[...]  
 IgKSG  
 q[...]  
 h[...]  
 q[...]  
 JAG1  
 /WS  
 ID[...]  
 42[...]  
 (y[...]  
 )Y[...]  
 c1u[...]  
 JAG1  
 0.5 1.0 2.5 5.0 # g/mu b  
 (S)Y  
 1u\$  
 [...]  
 [...]  
 rS  
 b ]



The Cancer Genome Atlas (TCGA) KRAS(+) KRAS(-) JAG1 Notch1 p21 p15

RNA-Seq KRAS(+) KRAS(-) JAG1 Notch1 p21 p15

JAG1 Notch1 p21 p15

Wieland } Cancer Cell. 2017 JAG1-Notch

JAG1-Notch p21 p15

Notch p21 p15

1. TP53 2018 " 11 v 16 ¥
2. Kei suke Matsusaka, Yasunobu Mano, Masaki Fukuyo, Masayuki Urabe, Rahmutulla Bahityar, Eriko Ikeda, Kazuko Kita, Hiroyuki Abe, Tetsuhiro Nemoto, Yasuyuki Seto, Masashi Fukayama, Atsushi Kaneda. Identification of genetic/epigenetic alterations based on wild-type TP53 in high methylation gastric cancer. The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association Osaka International Convention Center/Rihga Royal Hotel Osaka (Osaka) (September 27, 2018)
3. JAG1-Notch 2017 " 12 v 8 ¥
4. 2017 " 9 v 28 ¥
5. Identification of unique genetic/epigenetic alterations in gastric cancer with high DNA methylation 2017 " 4 v 27 ¥

http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/moloncol/

- (1) \* & MATSUSAKA, Kei suke >
- (2) \* & OKABE, Atsushi >
- & FUKUYO, Masaki >